



**HAL**  
open science

## Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalieres: quels roles et quels challenges?

M Annereau, B Toussaint, A Dufay Wojcicki, S Dufay, R Diaz Salmeron, V  
Boudy

► **To cite this version:**

M Annereau, B Toussaint, A Dufay Wojcicki, S Dufay, R Diaz Salmeron, et al.. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalieres: quels roles et quels challenges?. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2021, 79 (4), pp.361-374. 10.1016/j.pharma.2021.01.002 . hal-03290545

**HAL Id: hal-03290545**

**<https://cnrs.hal.science/hal-03290545>**

Submitted on 2 Aug 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières : quels rôles et quels challenges ?**

### **2D-3D printing in hospital pharmacies, what roles and challenges?**

Maxime Annereau<sup>1</sup>, Balthazar Toussaint<sup>12</sup>, Amélie Dufaÿ Wojcicki<sup>1</sup>, Sophie Dufaÿ<sup>1</sup>, Raul Diaz Salmeron<sup>1</sup>, Vincent Boudy<sup>12\*</sup>

1 Département Recherche et Développement Pharmaceutique, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 7 rue du Fer à Moulin, 75005, Paris, France

2 Université de Paris, CNRS, INSERM, UTCBS, Unité des technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé, 75006 Paris, France.

Corresponding author : Dr. Vincent Boudy PharmD. PhD

Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS)

7 rue du Fer à Moulin, 75005, Paris, France

Email : [Vincent.boudy@aphp.fr](mailto:Vincent.boudy@aphp.fr)

**Résumé :**

Les techniques d'impression additive en 2 ou 3 dimensions sont de plus en plus utilisées dans différents domaines industriels, de l'aéronautique à la mécanique, mais aussi dans les domaines de la santé comme en chirurgie dentaire ou pour les reconstructions osseuses. Ces techniques appliquées au domaine pharmaceutique sont étudiées depuis une quinzaine d'années tant pour des dispositifs médicaux que pour des candidats médicaments. Depuis peu, ces investigations se concrétisent. En effet, en août 2015, la *Food and Drug Administration* a approuvé la mise sur le marché du premier médicament imprimé par technique additive, puis en 2018 le premier essai clinique à partir de médicaments imprimés en 3D a été réalisé en Grande Bretagne par une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). L'impression 2D-3D se présente comme l'un des outils d'une médecine plus personnalisée : les techniques d'impression additive permettent la combinaison de plusieurs médicaments en un et de réaliser des libérations modifiées fines. Cette approche peut ainsi permettre d'optimiser l'observance du traitement ainsi qu'une sécurisation de la fabrication. Les objectifs de ce travail sont d'identifier les technologies d'impression déployables au sein des pharmacies hospitalières, et d'étudier les potentielles modifications de pratiques pharmaceutiques que ces technologies pourraient engendrer en vue d'améliorer la prise en charge des patients.

**Abstract:**

The additive technology or 2D and 3D printing are increasingly used in various industrial fields, from aeronautics to mechanics but also in the fields of health such as dentistry or for bone reconstructions. These techniques have been studied for about fifteen years by the academic community in the pharmaceutical field (medical device and drug), and recently they have started to be applied to produce drugs in industry and in hospitals. Indeed, the Food and Drug Administration approved in August 2015 the marketing of the first drug printed by additive technique, then in 2018 the first clinical trial using 3D printed drugs was carried out in Great Britain by a hospital pharmacy.

2D-3D printing is presented as one of the tools of a more personalized medicine, the techniques of additive printing allowing the production of tabs containing several drugs in one tab (polypills) and the development of custom modified-releases drugs. This approach could allow better acceptance of the finished product and secure manufacturing. The objective of this work is to highlight relevant printing technologies for implementation in hospital

pharmacies, and to see how these technologies could lead to a change in pharmaceutical practices, to improve patient care.

## 1. Introduction

Aujourd'hui, quelques pharmacies hospitalières produisent des médicaments personnalisés au sein de l'hôpital. Cela concerne essentiellement des formes topiques, quelques formes orales essentiellement pour la pédiatrie, qui sont le plus souvent sous forme de gélules et plus rarement des formes liquides. La fabrication hospitalière de comprimés adaptés aux patients reste marginale. Cependant, ceci pourrait évoluer grâce à l'évolution technologique apportée par les impressions en deux ou trois dimensions (2D-3D). Ces méthodes d'impression ont été utilisées pendant la pandémie de Covid-19 pour la réalisation de matériaux et dispositifs médicaux au sein des hôpitaux [1,2]. Les technologies d'impression pourraient aussi être utilisées pour la fabrication de médicaments très spécifiques, notamment pour la mise à disposition de solutions thérapeutiques dans le cadre des maladies rares ou pour les populations pour lesquelles il n'existe pas de présentations satisfaisantes [3]. L'utilisation de l'impression 2D-3D pour la réalisation de préparations permettrait de réaliser des impressions individuelles sur mesure [4] qui s'intégreraient parfaitement dans le concept de médecine personnalisée [5]. Ce concept s'éloigne de l'approche unique pour le traitement et les soins d'un même groupe de patients pour une pathologie donnée. L'objectif est de proposer un traitement individualisé à chaque patient, d'une part en se fondant sur un nombre de paramètres mesurables (notamment génomique [6], protéomique [7], activité enzymatique [8], moniteurs d'activité physique [9]), d'autre part en permettant une adaptation du traitement, ou en essayant de faire coïncider le plan de prise avec les habitudes et besoins du patient [10]. Dans ce contexte, le médecin essaye de définir un traitement sur-mesure pour le patient [11], mais reste aujourd'hui limité par les présentations galéniques et dosages présents sur le marché.

Les imprimantes 2D-3D vont permettre de réaliser des doses personnalisées spécialement adaptées aux paramètres spécifiques du patient et à l'expression de sa pathologie [3]. En rendant théoriquement possible la fabrication d'une dose individuelle et personnalisée, les sous et surdosages médicamenteux seront non seulement évités mais l'observance des patients au traitement sera également améliorée [12]. Ces problématiques sont fréquemment retrouvées en oncologie, en pédiatrie [13] et en gériatrie. Afin de répondre à cette demande de plus en plus importante de traitement sur-mesure, l'impression de médicaments doit pouvoir prendre place dans la pharmacie à usage intérieur (PUI) des établissements de santé. Cette revue a pour objectifs d'identifier les différentes techniques d'impression utilisées pour

la préparation de médicaments, de sélectionner celles qui semblent particulièrement adaptées à l'activité de la PUI.

## 2. Les différents types d'impressions 2D et 3D

Deux grandes catégories d'impression sont utilisables pour la préparation de médicament, à savoir l'impression en 2 dimensions et l'impression en 3 dimensions (fig 1.). Dans les deux cas, les étapes sont similaires et le déroulement est le suivant [12,14] :

- 1) La conception numérique du produit est construite à l'aide d'un logiciel de conception assistée par ordinateur (CAD, *Computer-Aided Design*), permettant de modéliser en 2D ou 3D l'élément souhaité.
- 2) Les matières premières à imprimer (mélange de principe actif et d'excipients pour impression, pouvant être transformées en granulés, filaments, poudres, hydrogels ou solutions pour faciliter le processus d'impression) sont ensuite préparées.
- 3) L'impression proprement dite est ensuite réalisée par ajout, mélange et/ou fusion des matières premières, puis dépôt et solidification de manière automatique. Chaque dépôt représente une couche, et ce dépôt est répété couche par couche, afin de produire le produit souhaité. Dans le cas de l'impression 2D, le mélange formé déposé s'appelle « encre », pour le 3D il s'agit de mélange intermédiaire comportant un mélange de principe actif et d'excipients liants.
- 4) La dernière étape facultative en fonction de la méthode et du type d'impression choisis correspond à une étape de post-traitement ou d'évaporation du solvant.

### 2.1. L'impression 2D

L'impression 2D consiste à déposer une encre pharmaceutique sur un substrat solide. Il existe essentiellement deux types de systèmes à jet d'encre pour l'impression 2D [15]. Ils sont tous deux caractérisés par la présence d'une tête d'impression (thermique ou piézoélectrique) permettant le dépôt de l'encre sous forme de gouttelettes à un endroit précis. Cette impression nécessite de contrôler à la fois la vitesse de formation des gouttes et la viscosité du fluide [16,17].

#### 2.1.1. Impression thermique

L'impression thermique à jet d'encre utilise de brèves impulsions de chaleur générées par un élément résistif dans le but de projeter le fluide [18]. Chaque tête d'impression contient une micro-résistance capable de chauffer rapidement sous l'effet d'impulsions électriques, et de

former une bulle de vapeur surchauffée. La bulle de vapeur se dilate, forçant l'évacuation du fluide hors de la buse sous la forme d'une gouttelette. La bulle de vapeur se collapse alors, créant un vide partiel tirant le fluide du réservoir d'encre pour remplir la chambre à jet d'encre thermique [19]. La température à la surface de la résistance peut atteindre jusqu'à 300 °C. Cela étant, de telles températures ne sont appliquées que pendant quelques millisecondes et sur seulement 0,5% de l'échantillon (en volume), de sorte que la technologie aurait théoriquement peu d'impact délétère sur les molécules thermosensibles [20].

### 2.1.2. Impression piézoélectrique

Dans le cas de l'impression piézoélectrique (Fig. 1), chaque buse est entourée d'un élément piézoélectrique généralement fabriqué à partir de titano-zirconate de plomb (PZT). Lorsqu'une tension est appliquée sur cet élément, il se déforme et génère des ondes de pression conduisant à l'éjection du fluide [21]. Une fois que l'élément revient à sa forme initiale, la buse se remplit d'encre, prête à être réactivée [22,23].

### 2.1.3. Paramètres critiques de l'impression 2D

Pour ces deux technologies d'impression, il est important d'utiliser le principe actif et les excipients d'intérêt sous forme d'une solution présentant des propriétés compatibles avec le type de tête d'impression. Les propriétés physicochimiques de la solution dépendent du système d'imprimante utilisé : ainsi les aspects de formulation du principe actif interviennent très précocement et sont intimement liés aux propriétés de la tête d'impression. Les paramètres critiques de ce type d'impression sont décrits ci-dessous.

- *Solvant :*

Le choix du solvant de « l'encre » dans lequel le principe actif est le plus soluble est le point fondamental de l'impression 2D. En effet, ce choix définit la dose maximale réalisable pour un principe actif donné. Il est néanmoins à noter qu'en général les solutions aqueuses sont plus facilement projetées avec une imprimante thermique tandis que les systèmes PZT sont plus adaptés aux solvants organiques [24]. De nombreux solvants peuvent être utilisés, mais les plus répandus sont l'eau, l'éthanol, et les mélanges à base de polyéthylène glycol [25,26]. Ces solvants présentent comme avantages d'être compatibles avec de nombreux principes actifs et d'être non toxiques. Il faut aussi s'assurer que l'encre pharmaceutique et le substrat soient compatibles. Les autres paramètres à prendre en considération sont la viscosité et la tension superficielle du mélange de solvants. En effet, la tension superficielle doit être suffisamment élevée pour permettre la formation de gouttelettes sphériques et résister aux fuites de la tête d'impression lorsque l'imprimante n'est pas en fonctionnement. La viscosité doit quant à elle

être suffisamment faible pour que le fluide puisse être projeté, mais également suffisamment élevée afin que le liquide ne soit pas éjecté trop tôt, ce qui pourrait conduire à la formation d'une queue, produisant des gouttelettes satellites responsable d'une posologie erronée [27].

- *La préparation de l'encre pharmaceutique :*

La préparation de l'encre pharmaceutique consiste en une dilution simple du principe actif avec le(s) solvant(s). Selon les caractéristiques organoleptiques du principe actif, il peut être nécessaire d'ajouter un agent masquant ou modificateur de goût (arôme, édulcorant).

- *Le substrat :*

Les substrats sont un support administrable sur lequel la solution médicamenteuse est imprimée. Pour l'administration orale, il est important que le substrat puisse être ingéré. De nombreux substrats différents ont été développés et parmi ceux-ci, les films orodispersibles à base d'hypromellose sont les supports préférentiels pour les médicaments à libération immédiate ou « flash ». Ces films sont compatibles avec les techniques d'impression 2D [28].

- *La dose :*

Une des forces de l'impression 2D est sa résolution, les dépôts réalisés sous forme de microgouttes de quelques microlitres, assurent une précision remarquable permettant le dépôt de microgrammes d'actif, voire moins. La surface du support d'impression et la concentration du principe actif dans l'encre pharmaceutique impactent la dose déposable (tableau 1).

C'est pourquoi en pratique la dose maximale d'actif par film ne peut dépasser les 40 à 50 mg [29]. Concernant la pédiatrie, la surface recommandée pour la réalisation de film orodispersible (forme la plus utilisée pour l'impression 2D) pour les enfants à partir de 6 mois est de 6 cm<sup>2</sup> maximum [30].

Temps d'impression :

Le temps d'impression dépend du type d'imprimante, du nombre de buses d'impression, et du nombre de passages pour le dépôt. Selon les fabricants d'imprimantes adaptées à un usage pharmaceutique, entre 10 secondes et 2 minutes par film sont nécessaires.

- *Séchage :*

Enfin une étape de séchage à une température inférieure à 50°C peut être nécessaire afin de permettre l'évaporation du solvant. Cette étape se déroule sur le plateau de l'imprimante et est de courte durée.

## 2.2. L'impression 3D

Il existe plusieurs techniques d'impressions 3D utilisées pour la réalisation de médicaments en 3D.

### 2.2.1. L'impression à jet d'encre sur lit de poudre

L'impression à jet d'encre sur lit de poudre (ou *powder bed inkjet printing*) consiste à étaler des couches de poudre sur une plaque (fig. 1) suivant un modèle prédéfini par logiciel, puis à ajouter une solution liante permettant l'assemblage des particules de poudre, et à renouveler ces étapes jusqu'à obtenir l'objet final. Cette technologie est la seule actuellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication du Spritam® qui est le premier médicament produit par impression 3D [31] (tableau 1). L'intérêt de cette technique d'impression est la réalisation d'une forme « flash dispersible » de lévétiracétam dans le traitement du mal épileptique. Grâce à ce procédé d'impression multicouche, la porosité et la surface de contact se retrouvent augmentées ce qui permet d'obtenir une rapidité d'action contrairement à ce qui est obtenu avec les modes de préparations classiques de médicaments. Ainsi, cette forme présente deux avantages : le médicament est solubilisé très rapidement et dans un très faible volume de salive, permettant ainsi une action rapide.

### 2.2.2. Frittage laser sélectif

Le frittage laser sélectif (fig. 1), ou *Selective Laser Sintering (SLS)*, est une technologie d'impression 3D utilisant un lit de poudre pour la construction de l'objet 3D [32]. Le frittage est un procédé de fabrication consistant à chauffer une poudre sans atteindre sa température de fusion. Sous l'effet de la température, les grains interagissent entre eux entraînant la formation de ponts inter-particulaires et la solidification de la poudre. Une fois la couche initiale formée, la plateforme de l'imprimante descend généralement de moins de 100 µm selon les plans définis, puis une nouvelle couche de poudre est déposée permettant au laser de consolider celle-ci, le processus se répétant jusqu'à obtenir l'objet désiré. L'objet est ainsi construit couche après couche.

### 2.2.3. Stéréolithographie

La stéréolithographie (fig. 1), ou *stereolithography (SLA)*, consiste en l'application d'une source laser de lumière sur une résine liquide contenant une matrice de polymères photoactivables ainsi qu'un principe actif [33]. L'utilisation d'une source d'ultraviolets permet d'obtenir une polymérisation localisée par réticulation des polymères entre eux. Comme avec les procédés mentionnés précédemment, le processus est répété couche par couche alternant les phases

de photopolymérisation et de déplacement de la plateforme jusqu'à ce que l'objet 3D solide soit produit. En comparaison des autres techniques, celle-ci permet d'obtenir une résolution parmi les meilleures. Sa résolution inférieure à 100µm et l'absence de chaleur font que son utilisation peut être envisagée pour la réalisation de médicament à base de peptides ou de protéines [34, 35,36].

#### 2.2.4. Extrusion semi-solide

L'extrusion semi-solide (Fig. 1), ou *semi-solide extrusion* (SSE), est effectuée grâce à l'utilisation d'une seringue qui extrude une pâte sur la plaque de construction [37]. L'extrusion est possible soit par l'utilisation d'air sous pression ou pneumatique [38], soit par l'utilisation d'un engrenage à vis rotative, permettant ainsi d'extruder un flux continu de matières premières semi-solides au travers d'une buse d'impression, puis de former la structure 3D couche par couche. Plusieurs buses peuvent être associées, permettant de déposer différents mélanges pour un même produit (tableau 1). La SSE est la méthode de choix en raison de sa simplicité. De plus, elle est adaptée pour l'impression de matériaux de haute viscosité, dont des hydrogels, permettant la réalisation de films orodispersibles [34]. Ainsi, la SSE est une des méthodes les plus polyvalentes en impression 3D, en revanche elle présente comme inconvénient d'avoir une faible résolution (entre 100 et 400 µm selon le type de matériaux à imprimer). Néanmoins, cette faible résolution impacte plus l'aspect que la précision de la dose du médicament [37].

#### 2.2.5. Extrusion et dépôt de fil fondu

La technique par extrusion et dépôt de fil fondu (Fig. 1), connue aussi sous les termes anglais de *fused-deposited modelling* (FDM), consiste en un dépôt de fines couches de polymères initialement solides puis fondus par extrusion thermique. Cette méthode, une des plus utilisées pour les dispositifs médicaux, utilise des bobines de « fils » qui viennent à être fondus puis déposés couche par couche. Les filaments utilisés pour ce type d'impression 3D sont des filaments commerciaux constitués de différents polymères thermoplastiques comme le PVA (alcool polyvinylique) et le PLA (acide polylactique) [39]. Dans le cas du médicament, ces fils sont produits par la technique d'extrusion à chaud, ou *hot-melt extrusion* (HME), qui permet le mélange de principes actifs dans une matrice polymérique sous l'effet de la température [40]. Pour pouvoir utiliser cette technologie en PUI de manière courante, il va être nécessaire d'avoir accès à du fil commercial (chargé en principe actif) utilisé comme « intermédiaire d'impression » ou bien de le fabriquer sur site, mais dans ce dernier cas cela nécessiterait l'achat de matériel supplémentaire.

### 2.2.6. Extrusion directe de poudre

La technique d'extrusion directe de poudre (EDP) (Fig. 1) permet d'imprimer un mélange réalisé à base de poudres ou de « granulés » via une buse du même type que la SLS. Une vis sans fin est reliée à la buse, ce qui permet d'extruder directement à une température définie le mélange de poudre utilisée [41]. Ainsi, cette technologie ne nécessite pas la préparation au préalable de filaments via HME, et pourrait potentiellement permettre l'extrusion de mélanges qui ne pourraient pas être imprimés par FDM « conventionnelle » en raison de caractéristiques mécaniques inadéquates, telles qu'un comportement trop cassant des filaments. Cette approche permet de s'affranchir de l'utilisation de fils en tant qu'intermédiaire d'impression comme nécessaire dans le cas de la FDM puisque les fils pour impression sont réalisés *in situ* dans l'imprimante à partir d'un mélange de poudre.

### 2.2.7. Paramètres critiques de l'impression 3D

Toutes ces technologies sont différentes mais elles présentent un point critique général commun : la préparation d'un « intermédiaire pour impression ». Cette préparation repose sur un mélange d'un principe actif à imprimer en présence d'au moins un excipient, le plus souvent inerte tel que l'acétate de polyvinyle (PVA) [40], l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) [43,44], ou l'hydroxypropylcellulose (HPC). La qualité de ce mélange de poudres va définir d'une part l'homogénéité de teneur en principe actif, d'autre part les caractéristiques physiques finales.

Bien qu'il soit réaliste d'envisager la préparation des « intermédiaires pour impression » sur site pour la plupart des imprimantes décrites, l'approvisionnement de filaments compatibles avec la FDM devra être envisagée en amont avec l'aide d'équipes spécialisées et/ou de compagnies pharmaceutiques pour la préparation et l'évaluation de ces fils.

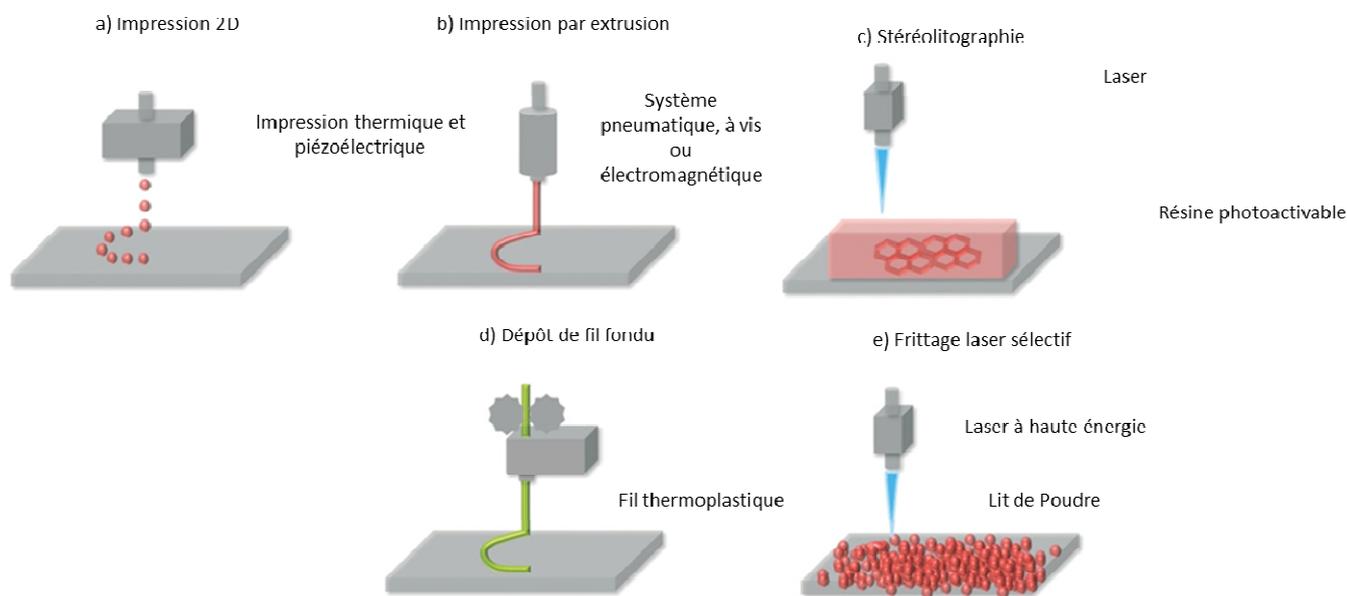
- *La dose :*

Dans le cas de l'impression 3D, la dose maximale n'est pas limitée car il est théoriquement possible de réaliser différents comprimés de tous volumes ou tailles souhaitées, et ainsi de s'adapter à la dose prescrite. La criticité concernera plutôt les petites doses, avec un risque de faible précision en lien avec la résolution d'impression.

- *Temps d'impression :*

Le temps d'impression dépend du type d'imprimante, du nombre de buses d'impression, du nombre de passages pour le dépôt et de la résolution. En effet, plus la résolution souhaitée sera élevée, plus la durée d'impression sera prolongée. En ce qui concerne la pratique, les données de deux fabricants d'imprimantes adaptées à la production pharmaceutique ont été

obtenues. La durée d'impression varie de 30 à 90 secondes par comprimé, cependant certaines imprimantes possèdent plusieurs buses permettant d'imprimer simultanément plusieurs comprimés [38].



**Figure 1. Résumé des principales techniques d'impression, adapté de [37]. a) Impression 2D : les gouttes sont générées soit sous l'effet de la température, soit via un système piézoélectrique, puis déposées sur une matrice ; b) Impression par extrusion : une poudre ou solution liante est imprimée sous une contrainte mécanique ou pneumatique ; c) Stéréolithographie : un laser est utilisé pour « dessiner » le médicament dans une matrice liquide ; d) Dépôt de fil fondu : un fil contenant le principe actif est chauffé puis déposé couche par couche pour former un médicament ; e) Frittage laser sélectif : un laser à haute énergie est appliqué sur une matrice de poudre afin de former un comprimé.**

**Tableau 1. Exemples d'utilisation des techniques d'impression 2D et 3D dans la réalisation de préparation de médicaments.**

Technologie	Formulation	Principe actifs	Excipients	Référence
3D FDM	Patch	4-amino acide salicylique (4-ASA), ou 5-ASA	Polycaprolactone Flex EcoPLA™	[45]
	Comprimé	Hydrochlorothiazide	PVA and mannitol: intérieur, acide polylactique (PLA) : extérieur	[46]
	Film oral	Aripiprazole	PVA	[47]
3D SSE	Comprimé multi-principes actifs	Nifédipine, glipizide et captopril	Hydroxypropyl Méthylcellulose	[38]
	Comprimé multi-principes actifs	Hydrochlorothiazide, aspirine, pravastatine, aténolol et ramipril	Polyéthylène glycol (PEG) 600, D-mannitol, cellulose acétate	[38]
Piézoélectrique	Solution	Naproxène	Ethanol et polyvinylpyrrolidone	[27]

	Solution	Paracétamol, caféine, et théophylline	Propylène glycol - eau	[48]
	Nano suspension	Acide folique	Eau et tween 20%	[49]
Impression thermique	Solution	Rasagiline mésylate	Propylène glycol - eau	[17]

## 3. La place de ces technologies dans les pratiques hospitalières

### 3.1. Activités hospitalières possibles

#### 3.1.1. Réalisation de préparation

L'intérêt le plus évident de ces technologies réside dans la réalisation des préparations magistrales et hospitalières pour lesquelles le besoin est déjà présent (tableau 2). Ces imprimantes peuvent être considérées comme un gélulier moderne. En plus de réaliser des formes sèches à libération immédiate, elles apportent une variété importante de formes pouvant être réalisées en assurant notamment une modulation du profil de libération grâce à la flexibilité dans le choix des excipients. Pour cette même raison, il est aussi possible de réaliser des formes orodispersibles, telles que des comprimés ou des films orodispersibles [33]. Dans cette optique une équipe hollandaise [30] a identifié plus de 30 molécules pour lesquelles les doses utilisées en pédiatrie étaient inadaptées et pour lesquelles l'impression 2D représenterait une solution pour la réalisation de préparations adaptées.

#### 3.1.2. Création de nouvelles préparations

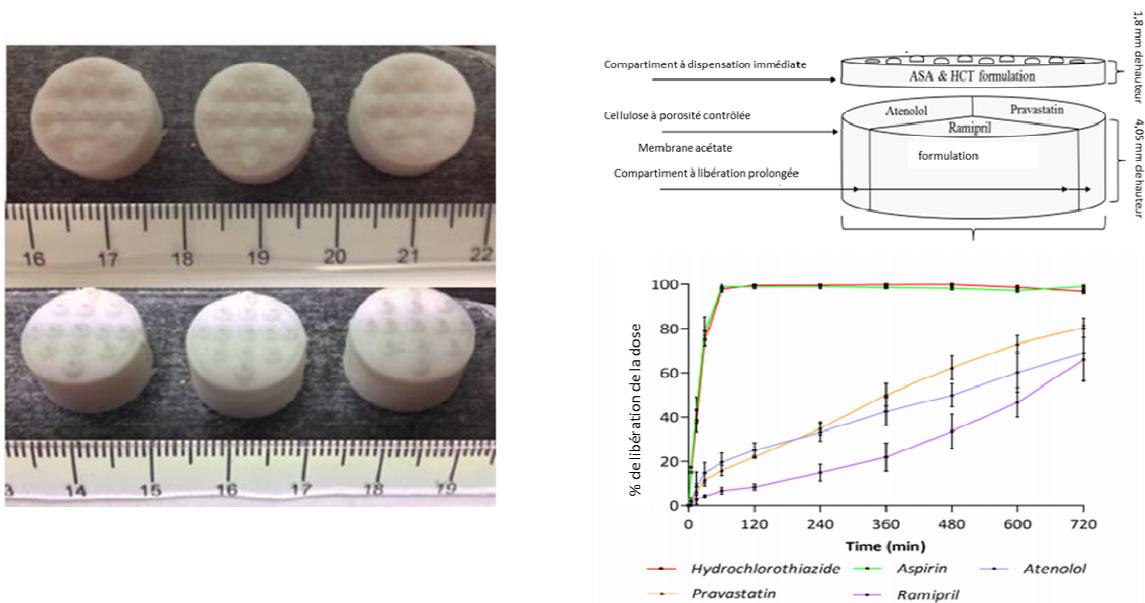
Ces imprimantes permettent la création de formes galéniques jusque-là exclusivement produites par l'industrie pharmaceutique., l'application de ces technologies en PUI permettrait de réaliser des petites séries de préparations, favorisant le développement de traitements pour des populations de patients au besoin non pourvu comme souvent en pédiatrie ou gériatrie [2,50]. De plus, ces imprimantes rendent possible la réalisation de comprimés multi-principes actifs (fig. 2). En effet les imprimantes permettent de créer des « zones » tridimensionnelles relatives à chaque molécule d'intérêt grâce à la modélisation 3D, permettant d'isoler ces molécules les unes des autres afin de répondre à d'éventuelles incompatibilités physicochimiques, ou d'élaborer des profils de libération modifiée et spécifique pour chaque « zone ». Cela permettrait d'avoir de nombreuses combinaisons de traitements, permettant à une population de plus en plus vieillissante et de diminuer le nombre de prises journalières et favoriser ainsi l'observance [51-52].

### 3.1.3. Mise en place d'essais cliniques

Ces technologies vont aussi pouvoir trouver leur place dans les essais cliniques et plus précisément dans un premier temps pour la réalisation de formes *placebo* de médicaments expérimentaux. Dans un second temps, il pourrait aussi être envisagé d'imprimer directement sur site des comprimés pour les phases I et II des essais cliniques [53], cela permettrait une mise à disposition plus rapide pour les patients. Cette mise à disposition rapide présentera d'autant plus d'intérêt que la maladie est rare et que la promotion est hospitalière [54].

### 3.1.4. Gestion des ruptures de médicaments

Les ruptures de médicaments sont de plus en plus fréquentes (871 médicaments en rupture en 2018 en France [55]). Plusieurs problématiques surgissent lorsque la PUI doit prendre le relai afin de pallier ces ruptures, telles que l'accès aux principes actifs et la disponibilité des chaînes de fabrication [56]. L'impression 3D vient proposer une réponse à ce deuxième cas puisque la simplicité d'impression et la sécurisation du procédé permettent d'envisager la création de plateformes pour produire en cas de crise des médicaments de première nécessité.



### 3.2. Les technologies d'impression déployables dans les pharmacies hospitalières

Pour répondre aux différents types d'utilisation décrits ci-dessus, tous les procédés d'impression ne sont pas adaptés à une application hospitalière. Ainsi, seules les technologies répondant aux caractéristiques suivantes sont concernées (tableau 2) :

- compatibilité avec la réalisation des préparations actuellement réalisées ;
- simplicité d'utilisation ;
- rapidité d'impression ;
- facilité d'accès à l'encre pharmaceutique ou intermédiaire d'impression.

Pour répondre à ces 4 critères, les technologies d'impressions 2D semblent prometteuses, ainsi que les technologies d'impression 3D, comme la SSE, l'extrusion directe de poudre et la FDM.

**Tableau 2. Caractéristiques et capacités d'impression des technologies adaptées à la réalisation de préparations pharmaceutiques. \* la résolution minimale correspond à l'épaisseur la plus fine d'une couche de matière imprimée. SSE : extrusion semi-solide ; EDP : extrusion directe de poudre ; FDM : dépôt de fil fondu ; PEG : polyéthylène glycol ; HPMC : hydroxypropylméthylcellulose ; HPC : hydroxypropylcellulose ; QR codes : *Quick Response* codes.**

Technique d'impression	Temps d'impression et tailles des lots de production	Accès à l'encre	Dose maximale imprimable	Dose par dépôt	Résolution minimale*	Exemples d'excipients pour impression	Forme finale imprimable	Fabricants d'imprimantes pharmaceutiques utilisés pour la réalisation de médicament	Ref.
2D	10 à 90 sec/film	Possibilité de fabriquer sur site et accessoirement sous-traiter la préparation des cartouches si la stabilité est suffisante	30-50 mg	10 <sup>-12</sup> g	<50 µm	Mélange éthanol/eau/PEG	Support pour l'encre (film orodispersible en général)	Pixdro Diheasys 3D Regen HU	[25]
	15 à 32 films selon les plateaux des imprimantes et la taille des films						+/- QR codes		[57]
									[58]
SSE	20 à 200 sec/comprimés selon la résolution  28 comprimés minimum par série (dépend de la taille des comprimés)	fabrication sur site ou sous-traiter la préparation des cartouches	Pas de limitation	10 <sup>-6</sup> g	100-400 µm	HPMC ; Glycolate d'amidon sodique ; Eudragit	Films, comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée ,comprimés multi-principes actifs	Diheasys Fabrx 3D Regen HU	[59-61]
3D	20 à 200 sec/comprimés selon la résolution	fabrication sur site ou sous-traiter la préparation des cartouches	Pas de limitation	10 <sup>-6</sup> g	100 µm	HPC	Comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée ,comprimés multi-principes actifs	Fabrx	[41]
	28 comprimés minimum par série (dépend de la taille des comprimés)								
FDM	10 à 60 sec/comprimés selon la résolution  28 comprimés minimum par série (dépend de la taille des comprimés)	Sous-traitance ou bien développement de plateforme pour la fabrication de fils pharmaceutiques	Pas de limitation	10 <sup>-6</sup> g	50 µm	Hypromellose ; Acétate succinate ; Alcool polyvinylique	Films, comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée, comprimés multi-principes actifs	Fabrx Diheasys	[62-63]

### 3.3. Réglementation

Ces dernières années, l'impression 3D de dispositifs médicaux a attiré l'attention en particulier grâce au développement de dispositifs médicaux tels que les implants crâniens, les genoux artificiels et les prothèses de colonne vertébrale, qui sont personnalisables pour chaque patient. Ces produits sont commercialisés selon les réglementations actuelles de la FDA en fonction de leurs similitudes avec des dispositifs médicaux déjà existants [64]. En 2017, la FDA a publié des directives pour la fabrication des dispositifs médicaux et des implants, cependant il n'y a actuellement aucune directive réglementaire sur l'impression 3D d'autres produits [65,66].

De nombreuses technologies d'impression 3D ont vu leurs brevets expirer au cours de la dernière décennie, ce qui a été un facteur décisif pour l'accès du public et de l'industrie pharmaceutique à ces technologies [67]. L'un des freins de l'industrie à l'utilisation de ces technologies est le processus de brevetabilité, notamment en ce qui concerne les droits de propriété intellectuelle impliquant l'impression 3D médicaments, qui devrait être accordé aux procédés ou aux produits innovants. [68]. Concernant les préparations, la question qui se posera sera la possibilité ou non de réaliser des préparations pour des médicaments toujours sous brevet.

Concernant l'équipement, celui-ci devra *a minima* répondre aux normes d'un marquage de conformité européenne (CE), et subir les étapes de qualification et de validation de tout outil de fabrication, à savoir qualifications de l'installation, opérationnelle et de performance. Ceci s'intègre dans une analyse de risque du procédé de préparation.

La réalisation de préparations avec l'impression 3D entre dans le champ des préparations magistrales et hospitalières selon la réglementation française. Cette dernière autorise la production de petites séries de préparations dans des situations particulières décrites par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Ces situations correspondent à l'absence d'une spécialité pharmaceutique adaptée et disponible, c'est-à-dire l'absence d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ou d'une autorisation d'importation [69]. La réalisation de ces préparations en PUI est assujettie aux bonnes pratiques de préparation, dont la dernière version est en attente de parution au journal officiel (attendue pour 2021). Celle-ci obligerait à mettre en œuvre un contrôle qualité adapté aux formes produites, selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et la Pharmacopée Européenne, ainsi qu'une analyse des risques préalables et spécifiques aux points critiques des impressions additives.

### 3.4. Développement et contrôle d'une préparation réalisée en impression 2D ou 3D

L'impression 2D-3D ne va pas changer l'approche du contrôle des préparations. En effet, le procédé est certes novateur au regard des procédés actuels existants dans le domaine pharmaceutique, en revanche les formes galéniques obtenues demeurent, elles, conventionnelles et respectent donc les contrôles exigés par les BPP et ceux inscrits à la Pharmacopée Européenne. Les étapes de contrôle se divisent en deux parties : les contrôles liés au développement et les contrôles liés à la production.

Lors du développement, une première étape importante porte sur les caractéristiques physiques des matières premières telles que la granulométrie, la teneur en eau et les propriétés viscoélastiques. Toute matière première et aussi chaque grade d'excipient possède son propre degré d'acceptation pour ces caractéristiques, et celles-ci sont ici extrêmement importantes car elles influenceront la faisabilité d'impression des mélanges mais aussi la cohésion des formes imprimées [70].

Lors du développement de ces formes imprimées, une vérification des interactions principes actifs/excipients devrait être réalisée par analyse thermique (p.ex. calorimétrie différentielle à balayage), ou par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, ou éventuellement par diffraction aux rayons X. Cette dernière permettrait de vérifier si une substance active dispersée dans différentes matrices polymériques testées se trouve à l'état solubilisé, amorphe ou cristallin, de vérifier aussi l'absence de polymorphisme, et également de s'assurer que les états observés sont constants/maîtrisés au cours du procédé d'impression. Ainsi les objectifs sont de s'assurer de l'absence de dégradation du principe actif, de vérifier s'il y a des modifications de son état cristallin ou plus largement des modifications pouvant impacter sa vitesse de dissolution et sa biodisponibilité [71].

Toutes ces étapes vont permettre de réaliser la conception de la forme finale à imprimer. A la réalisation des plans de fabrication des produits pharmaceutiques à l'aide du logiciel d'impression vient s'ajouter une bonne maîtrise de la technique d'impression pour obtenir une forme conforme aux attentes. Pour faciliter ces étapes qui peuvent être complexes, des équipes proposent des algorithmes sur la faisabilité d'impression du mélange [70]. Une autre solution est de concevoir les plans de fabrication et le médicament avec les fournisseurs d'imprimantes

car certains proposent dans leur solution de l'accompagnement sur la conception, l'impression du médicament final, et l'évaluation de la stabilité (Fabrx, Dihesys...).

Lors de la conception de ces formes galéniques classiques (films, comprimés, comprimés dispersibles, etc...), il est indispensable de s'intéresser à leur stabilité chimique et physique. Il faudra s'intéresser à ces paramètres aussi bien pour les intermédiaires d'impression au niveau de la cartouche que pour le produit final. Concernant les formes finales, il faudra s'assurer du respect des paramètres physiques des formes sèches obtenus. Pour cela des essais de dureté, de dissolution et de désagrégation devront être réalisés comme cela est précisé dans les essais de la Pharmacopée Européenne. Les deux étapes (intermédiaires et produit final) nécessiteront de suivre les recommandations *ad hoc* du conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) et de celles de la Pharmacopée Européenne [72,73]. Les seuils d'acceptation en matière de stabilité dépendront de la molécule (posologie quotidienne, toxicité...) et des taux d'impuretés retrouvés en se basant sur les recommandations des ICH Q3B et Q6A. En pratique, une diminution de 5 à 10% de la teneur en substance active est généralement tolérée pour un médicament à la limite de péremption, cependant cette proportion tolérée peut être diminuée selon le produit ou la substance active.

Pour la forme « film orodispersible », il est nécessaire de réaliser un suivi spécifique supplémentaire afin de vérifier l'intégrité de sa matrice dans le temps en l'absence de monographie détaillée [74].

Lors de la production, une identification par analyse de risques des étapes critiques liées au procédé, et un contrôle de l'uniformité de teneur du mélange avant impression seront à effectuer *a minima*. En cours de production, des étapes de contrôle peuvent être envisagées comme le proposent Goyanes *et al.* : ils préconisent l'utilisation de la microscopie proche infrarouge car elle présente l'avantage d'être sensible même pour les comprimés multi-principes actifs mais aussi spécifique et non destructive [75]. Certaines imprimantes 2D peuvent être dotées d'un système d'enregistrement par caméra haute définition du dépôt des gouttes [76-77]. En post préparation les tests d'uniformités de teneur et de masse devront être à minima réalisés, certaines imprimantes présentent un enregistrement du poids de chaque comprimé en cours et post impression afin de garantir l'uniformité de masse de la préparation imprimée [39]. Enfin l'uniformité de teneur peut être réalisée classiquement par dosage du principe actif dans le produit fini par chromatographie liquide couplée à un détecteur adapté, ou bien de manière non destructive par spectroscopie infrarouge [75].

## 4. Discussion

Les technologies d'impression additive reposent sur un même principe mais présentent différents avantages et inconvénients qui leur permettront de trouver une place complémentaire dans les utilisations faites par les PUI.

L'impression 2D permet de réaliser essentiellement des films orodispersibles, cette forme galénique nouvelle présente l'avantage d'être extrêmement bien adaptée en pédiatrie, gériatrie et pour les populations ayant des troubles de la déglutition. De plus, cette approche permet la dispensation de doses sur-mesure très précises. Par ailleurs, l'impression en 2D permet d'imprimer avec une encre colorée sous forme de code QR (*Quick Response Code*) contenant les informations relatives aux patients, aux produits, doses, ou même aux péremptions, ce qui représente un point positif majeur pour la sécurisation du circuit de dispensation de ces produits pharmaceutiques personnalisés [78]. Cependant, des limitations résident dans les faibles doses déposées par cette technique (40-50 mg au maximum), et dans l'accessibilité au film orodispersible en tant que matière première. En effet, bien qu'il soit possible de réaliser les films orodispersibles soi-même via l'utilisation d'équipements complexes [79], la solution la plus simple est d'utiliser des films neutres commercialisés mais seulement deux fournisseurs réalisent à ce jour ce type de produit [80,81], et il y a un risque que cette technologie ne puisse évoluer en l'absence d'autres fabricants.

L'impression 3D comporte de nombreuses technologies pour la réalisation des médicaments. Ces technologies vont permettre aux PUI de réaliser des formes galéniques variées et adaptées au besoin du patient (Fig. 3), ces formes allant du comprimé simple contenant une substance active à des comprimés contenant plusieurs substances actives et présentant ou non des libérations modifiées, ou pour la production de film orodispersible [37]. Lors de la conception, il faudra s'assurer du respect des caractéristiques physiques du comprimé (contrainte à la rupture diamétrale, friabilité notamment). Bien que ces technologies soient toutes différentes, elles présentent aujourd'hui un facteur limitant commun qui est la résolution minimale (comprise entre 50 et plus de 100  $\mu\text{m}$ ) pouvant limiter l'aspect de médicament, mais à l'inverse ces technologies ont la possibilité de faire des doses plus élevées en comparaison avec l'impression 2D.

Les technologies d'impression 2D et 3D ont la capacité de modifier la pharmacotechnie hospitalière, mais également la pharmacie clinique, en permettant d'adapter le traitement du patient plus finement et spécifiquement que ce qui est réalisé aujourd'hui (Fig. 3). Ces

technologies pourraient même être centrales dans un futur proche, grâce au développement d'une médecine personnalisée de plus en plus connectée [82]. Le nombre de paramètres biologiques, génétiques, ou physiques utilisés pour aider les médecins à diagnostiquer une pathologie ou à prescrire est en constante augmentation, et ces imprimantes pourraient être couplées à la prescription afin que le pharmacien puisse dispenser la dose exacte nécessaire au patient, comme suggéré par Lamichane *et al.* [83]. Les technologies d'impression 2D-3D devraient augmenter les possibilités de prescription en termes de précision de la posologie et en regard de la pharmacocinétique, mais cela devra être accompagné de nouvelles recommandations et d'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient.

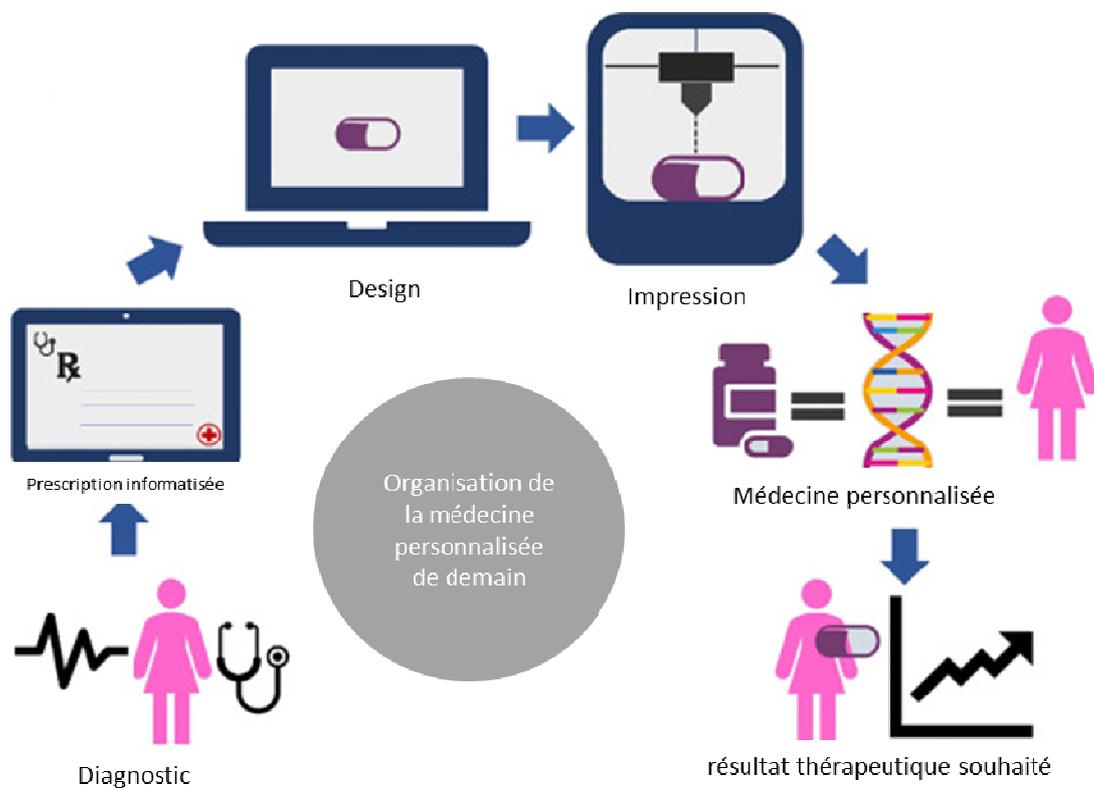
Le positionnement des autorités sur ces technologies reste à préciser. Ces technologies confèrent de la sécurité dans les pratiques, tout en apportant des solutions thérapeutiques adaptables à chaque patient afin de combler les manques du marché. Elles offrent de la flexibilité entre une standardisation et une personnalisation du traitement. Ces éléments vont dans le sens d'un probable avis favorable des autorités. De plus, les premiers avis de la FDA qui évalue actuellement ces technologies encouragent leur développement [84], cela pourrait influencer positivement la réponse des autorités françaises ou européennes. En attendant, le positionnement des autorités pourrait se révéler semblable à celui émis lors de la mise en place de la robotique dans le cadre de la préparation de chimiothérapies, à savoir que ces dispositifs nécessiteront une analyse de risque spécifique, associée à des contrôles spécifiques et un encadrement par un système qualité adapté.

Néanmoins ces technologies ne surmontent pas la problématique déjà existante de l'accès aux principes actifs de qualité pharmaceutique en petit volume, ajoutant en revanche la nécessité de rendre ces matières imprimables. Une des solutions à ce problème serait l'entrée sur le marché de nouveaux acteurs dans la distribution de principes actifs ou d'intermédiaires pour impression (mélange principe actif + excipients, fils, cartouches liquides notamment). Certains fournisseurs d'imprimantes (Fabrx et Diheasys), qui sont aussi des laboratoires pharmaceutiques ou associés à des laboratoires pharmaceutiques, se proposent de certifier leurs intermédiaires pour impression pharmaceutique ainsi que leurs matières premières. Cette avancée est considérable puisqu'elle permettrait l'accès à de petites quantités de principes actifs prêts à être imprimés par les pharmacies hospitalières.

Dans le cas où il n'y aurait pas d'intermédiaire disponible, une possibilité est de développer des encres ou intermédiaires pharmaceutiques standardisés dans les pharmacies hospitalières. Pour cela, il faudra que des équipes pionnières développent à partir de principes actifs l'ensemble du

processus, depuis le contrôle physicochimique et la compatibilité du mélange à imprimer, jusqu'à l'évaluation de la forme finalisée, de sa stabilité, et des profils de libération afin d'assurer une forme galénique maîtrisée.

En vue d'une application courante dans un futur proche des techniques d'impression exposées, il apparaît majeur qu'un ensemble de problématiques soit résolu : la robustesse des procédés associée à la simplicité d'utilisation, le développement de cartouches/intermédiaires pour impression avec l'arrivée d'acteurs sur le marché, ainsi que l'obtention d'un avis favorable des autorités de santé. Lorsque ces derniers points seront levés, l'utilisation de l'impression de médicaments permettra de créer de nouveaux parcours patients (Fig. 3).



**Figure 3. Nouveau parcours de la médecine personnalisée suite à la mise en œuvre de l'impression 3D.**

## 5. Conclusions

L'impression de médicaments 2D ou 3D regroupe un ensemble de technologies variées et est prometteuse pour une application en clinique. Ce mode de préparation présente le potentiel nécessaire pour être déployé dans les pharmacies hospitalières. Cela permettra de personnaliser les traitements de chaque patient, de limiter la survenue d'effets indésirables, ou de simplement

mettre à disposition des thérapies, jusqu'alors non disponibles, pour une population de patients donnée. De plus, cette approche pourrait améliorer la sécurité dans le processus de dispensation grâce à une impression personnalisée identifiable (code QR par exemple). Ce développement peut représenter une réelle opportunité pour la prise en charge des patients et faciliter le rôle du pharmacien clinicien (Fig. 3). Les techniques additives ne viendront pas seulement modifier les médicaments « classiques » car elles pourront aussi être appliquées en thérapie cellulaire, en ingénierie tissulaire, et même pour l'impression en 3D d'organes [85].

En conclusion, l'impression 2D-3D va transformer les pratiques, rendant les secteurs de pharmacotechnie hospitalière plus technologiques. Ceci rendra possible la préparation de produits pharmaceutiques pour des besoins cliniques non pourvus dans les populations à risques et pour des maladies rares. Ces technologies vont venir renforcer le développement de la médecine personnalisée pour laquelle la Pharmacie représente un pilier central.

## 6. Références bibliographiques

- [1] Baronio G, Harran G, and Signoroni A, A Critical Analysis of a Hand Orthosis Reverse Engineering and 3D Printing Process Applied Bionics and Biomechanics Volume 2016, Article ID 8347478, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8347478>
- [2] Morrison RJ, Hollister S, Niedner M, Mahani M, Park A. ; Mitigation of Tracheobronchomalacia with 3D-Printed Personalized Medical Devices in Pediatric Patients Sci Transl Med. 2015 April 29; 7(285): doi:10.1126/scitranslmed.3010825.
- [3] Norman J, Madurawe R, Moore C, Khan M, Khairuzzaman A, A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products Advanced Drug Delivery Reviews. Volume 108, 1 January 2017, Pages 39-50
- [4] Trenfield S, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit A.W, 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care Trends in Pharmacological Sciences Volume 39, Issue 5, May 2018, Pages 440-451
- [5] Vogenberg F, Barash C and Pursel M, Personalized Medicine Part 1: Evolution and Development into Theranostics P T. 2010 Oct; 35(10): 560-562, 565-567, 576.
- [6] Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST, Asthma genetics and personalised medicine. Lancet Respir Med. 2014 May;2(5):405-15.

- [7] Jain KK ; Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine ; PHARMACOGENOMICS VOL. 5, NO. 3 ;
- [8] Mini E and Nobili S, Pharmacogenetics: implementing personalized medicine; Clin Cases Miner Bone Metab. 2009 Jan-Apr; 6(1): 17–24.
- [9] Buford TW, Roberts M, and Church T; Toward Exercise as Personalized Medicine Sports Med. 2013 Mar; 43(3): 157–165.
- [10] Kennedy MJ; Personalized medicines – are pharmacists ready for the challenge? Integr Pharm Res Pract. 2018; 7: 113–123.
- [11] Sonpavde G, Choueiri T, Escudier B, Ficarra V, Hutson T, et al. Sequencing of Agents for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Can We Customize Therapy? European Urology. Volume 61, Issue 2, February 2012, Pages 307-316
- [12] Goole J, Amighi K, 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems International Journal of Pharmaceutics Volume 499, Issues 1–2, 29 February 2016, Pages 376-394
- [13] Bravo P, Bertin L, Pinon A, Tortolano L, Fleury T, et al. Development and stability of an oral suspension of procarbazine in pediatrics Journal of Drug Delivery Science and Technology Volume 49, February 2019, Pages 107-112
- [14] Melocchi A, Parietti F, Loreti G, Maroni A, Gazzaniga A, et.al ; 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drug Journal of Drug Delivery Science and Technology Volume 30, Part B, December 2015, Pages 360-367
- [15] Daly R , Harrington T.S , Martin G.D. , Hutchings I.M ; Inkjet Printing for Pharmaceuticals - A Review of Research and Manufacturing Int J Pharm. 2015 Oct 30;494(2):554-567
- [16] Tian Y, Orlu M, Woerdenbag H, Scarpa M, Kiefer O, et al. Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques, Expert Opinion on Drug Delivery, 16:9, 981-993, DOI: 10.1080/17425247.2019.1652595
- [17] Genina N, Fors D, Hossein, V, Ihalainen P, Phojala L et al.; Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques ; European Journal of Pharmaceutical Sciences 47 (2012) 615–623

- [18] Goodall S, Chew, N., Chan, K., Auriac, D., Waters, M.J. Aerosolization of protein solutions using thermal inkjet technology. *J. Aerosol. Med.* 15, 351–357
- [19] Meléndez P.A, Kane, K.M., Ashvar C.S., Albrecht M., Smith, P.A. Thermal inkjet application in the preparation of oral dosage forms: dispensing of prednisolone solutions and polymorphic characterization by solid-state spectroscopic techniques. *J. Pharm. Sci.* 97, 2619–2636
- [20] Alomari M, Mohamed F, Basit A.W, Gaisford S ; Personalized dosing: Printing a dose of one's own medicine *International Journal of Pharmaceutics* 494 (2015) 568–577
- [21] Sumerel J, Lewis J, Doraiswamy A, Deravi A, Sewell S, et al. ; Piezoelectric ink jet processing of materials for medical and biological applications *Biotechnol. J.* 2006,1, 976- 987.
- [22] Scoutaris N, Alexander MR, Gellert P, Roberts C; Inkjet printing as a novel medicine formulation technique ; *Journal of Controlled Release* ; Volume 156, Issue 2, 10 December 2011, Pages 179-185.
- [23] Cui H, Nowicki M, Fisher J, and Zhang L ; 3D Bioprinting for Organ Regeneration *Adv Healthc Mater.* 2017 Jan; 6(1)
- [24] Raijada D, Genina N, Fors D, Wisaeus E, Peltonen J et al. A Step Toward Development of Printable Dosage Forms for Poorly Soluble Drugs *J Pharm Sci.* 2013 Oct;102(10):3694-704
- [25] Buanz A , Saunders M, Basit A.W, Gaisford S, Preparation of Personalized-Dose Salbutamol Sulphate Oral Films With Thermal Ink-Jet Printing ; *Pharm Res.* 2011 Oct;28(10):2386-92
- [26] Genina N, Janßen E, Breiten A, Breitreutz J, Sandler N, Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate ; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (2013) 1075–1083.
- [27] Hirshfield L, Giridhar A, Taylor L, Harris M, Reklaitis G ; Dropwise Additive Manufacturing of Pharmaceutical Products for Solvent-Based Dosage Forms ; *Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 103, Issue 2, February 2014, Pages 496-506.
- [28] Hoffmann E, Breitenbach A, Breitreutz J. Advances in orodispersible film for drug delivery ; *Expert Opin. Drug Deliv.* (2011) 8(3):299-316
- [29] Visser C, Wibier L, Kiefer O, Orlu M, Breitreutz J et al; A Pediatrics Utilization Study in The Netherlands to Identify Active Pharmaceutical Ingredients Suitable for Inkjet Printing on Orodispersible Films ; *Pharmaceutics* 2020, 12, 164

- [30] Orlu M, Ranmal S, Sheng Y, Tuleu C, Seddon P (2017) Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children, *Drug Delivery*, 24:1, 1243-1248, DOI: 10.1080/10717544.2017.1370512
- [31] Site de Spritam® <https://www.spritam.com/#/hcp> consulté le 05 juin 2020.
- [32] Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit A.W ; Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines ; *International Journal of Pharmaceutics* Volume 529, Issues 1–2, 30 August 2017, Pages 285-293.
- [33] Park B, Choi H, Moon S, Kim S, Bajracharya R, et al. ; Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives *Journal of Pharmaceutical Investigation* volume 49, pages 575–585 (2019).
- [34] Awad A, Trenfield S, Goyanes A, Gaisford S, Basit A.W ; Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discovery Today* Volume 23, Issue 8, August 2018, Pages 1547-1555.
- [35] Cui M, Yang Y, Jia D, Li P, Chen Q et al. Effect of novel internal structures on printability and drug release behavior of 3D printed tablets *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 49 (2019) 14–23
- [36] Helena N Chia & Benjamin M Wu, Recent advances in 3D printing of biomaterials *Journal of Biological Engineering* volume 9, Article number: 4 (2015)
- [37] Vithani K, Goyanes A , Jannin V , Basit A.W, Gaisford S, et al. An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems *Pharm Res.* 2018 Nov 7;36(1):4
- [38] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm.* 2015; 494(2): 643-50
- [39] Xu X, Zhao J, Wang M, Wang L, Yang J, 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles ; *Scientific Reports* volume 9, Article number: 12487 (2019)
- [40] Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari R, Repk M; Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets *International Journal of Pharmaceutics* Volume 519, Issues 1–2, 15 March 2017, Pages 186-197
- [41] Goyanes A ; Allahhama N, Trenfield S, Stoyanov E ; Gaisford S, et.al ; Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process *International Journal of Pharmaceutics* 567 (2019) 118471.

- [42] Lee K-J, Kang A, Delfino J.J, West T.G, Chetty D, et al. 2003, Evaluation of Critical Formulation Factors in the Development of Rapidly Dispersing Captopril Oral Dosage Form, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29, 967-979
- [43] Goyanes A., Buanz A.B.M., Hatton G.B., Gaisford S., Basit A.W., 2015a, 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 89, 157-162
- [44] Wang C-C., Tejawani M.R., Roach W.J., Kay J.L., Yoo J., Surprenant H.L et al. Development of Near Zero-Order Release Dosage Forms Using Three Dimensional Printing (3-DPTM) Technology, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 32, 367-376
- [45] Goyanes A, Det-Amornrat U, Wang J, Basit AW, Gaisford S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *J Control Release.* 2016; 234: 41–48
- [46] Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channeled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *J Control Release.* 2018; 269: 355-63
- [47] Jamróz W, Kurek M, Łyszczarz E, Szafraniec J, KnapikKowalczyk J, et al., 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *Int J Pharm.* 2017; 533: 413–20.
- [48] Sandler et al., Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing *J. Pharm. Sci.*, 100 (2011), pp. 3386-3395
- [49] Pardeike J, Strohmeier D, Schrödl N, Voura C, Gruber M, *et al.* Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines *Int. J. Pharm* 2011, 420 (2011), pp. 93-100
- [50] Baronio G , Harran S, Signoroni A, A Critical Analysis of a Hand Orthosis Reverse Engineering and 3D Printing Process *Applied Bionics and Biomechanics* Volume 2016, Article ID 8347478, [doi.org/10.1155/2016/8347478](https://doi.org/10.1155/2016/8347478)
- [51] Van der Vossen A , Buljaç S, Akçay K, Brugma J, Vulto A, . Availability of age-appropriate paediatric formulations in the Netherlands: the need in daily clinical practice remains *Eur J Hosp Pharm* 2019;0:1–7

[52] Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes R, Alhan A, Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets *Journal of Controlled Release* Volume 269, 10 January 2018, Pages 355-363

[53] Goyanes A, Madla C, Umejeri A, Pineiro G, Montero J et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients *International Journal of Pharmaceutics* Volume 567, 15 August 2019, 118497

[54] <https://www.sanofi.fr/fr/labsante/les-medicaments-de-demain-seront-ils-imprimes-en-3D> consulté le 05 juin 2020.

[55] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Risque-de-rupture-de-stock-et-ruptures-de-stock-des-medicaments-d-interet-majeur> consulté le 12 juin 2020.

[56] Ishack S, Lipner S, Applications of 3D Printing Technology to Address COVID-19–Related Supply Shortages *Am J Med.* 2020 Apr 21

[57] Trenfield SJ, Tan H, Awad A, Buanz A, Gaisford S, et al, “Track-and-Trace: Novel Anti-Counterfeit Measures for 3D Printed Personalised Drug Products using Smart Material Inks”. *Int J Pharm*, 2019, Vol 567, p 118443.

[58] Takala M, Helkiö H, Sundholm J, Genina N, Kiviluoma P, Ink-jet printing of pharmaceuticals 8th International DAAAM Baltic Conference (2012)

[59] Jeffrey L, Daniel C, Michael H, Maxim L, Warren P, et al. Fab@home model 2: towards ubiquitous personal fabrication devices. Ithaca: Cornell University; 2009. <https://sffsymposium.engr.utexas.edu/Manuscripts/2009/2009-08-Lipton.pdf> consulté le 22/06/20

[60] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Roberts CJ. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *Int J Pharm.* 2014;461(1–2):105–11.

[61] Azad M, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza A, Hossain S et al. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective ; *Pharmaceutics* 2020, 12, 124

- [62] Saviano, M.; Aquino, R.P.; Del Gaudio, P.; Sansone, F.; Russo, P. Poly (vinyl alcohol) 3D printed tablets: The effect of polymer particle size on drug loading and process efficiency. *Int. J. Pharm.* 2019, 561, 1–8.
- [63] Pereira, B.C.; Isreb, A.; Forbes, R.T.; Dores, F.; Habashy, R.; et al. ‘Temporary Plasticiser’: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular ‘Polypill’ architectures. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 135, 94–103.
- [64] Di Prima, M.; Coburn, J.; Hwang, D.; Kelly, J.; Khairuzzaman, A.; Ricles, L. Additively manufactured medical products—The FDA perspective. *3D Print Med.* 2016, 2, 1.
- [65] Madla, C.M.; Trenfield, S.J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printing technologies, implementation and regulation: An overview. In *3D Printing of Pharmaceuticals*, 1st ed.; Basit, A., Gaisford, S., Eds.; Springer: London, UK, 2018; Volume 31, pp. 21–40.
- [66] Economidou, S.N.; Lamprou, D.A.; Douroumis, D. 3D printing applications for transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2018, 544, 415–424.
- [67] Awad A., Trenfield S.J., Gaisford S., Basit A.W. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *Int. J. Pharm.* 2018;548:586–596. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.024
- [68]. Stones, J.A.; Jewell, C.M. 3D printing of pharmaceuticals: Patent and regulatory challenges. *Pharm. Pat. Anal.* 2017, 6, 145–149
- [69] Site de l’ANSM [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/(offset)/1) consulté le 22/10/2020
- [70] Elbadawi M, Castro B, Gavins F, Ong J.J, Gaisford S, Gilberto P, Abdul W Basit, Cabalar P, Goyanes A, M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines *Int J Pharm.* 2020 Sep 20;590:119837
- [71] Skowyra J, Pietrzak K, Alhnan M; Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 68, 20 February 2015, Pages 11-17.
- [72] Methodological guideline for stability studies of hospital pharmaceutical preparation, edition 2013. <https://www.gerpac.net/platform/course/index.php?categoryid=8> consulté le 05 juin 2020.
- [73] Vigneron J; Stability Studies: A Scientific Mission of the Hospital Pharmacist *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy | Volume 2: Issue 4*

[74] Wasilewska K; How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications *Acta Pharm.* 69 (2019) 155–176

[75] Trenfield SJ ; Goyanes A ; Telford R, Wilsdon D, Rowland M ; et al.; 3D printed drug products: Non-destructive dose verification using a rapid point-and-shoot approach *International Journal of Pharmaceutics* Volume 549, Issues 1–2, 5 October 2018, Pages 283-292.

[76] Site de Pixdro disponible <https://www.suss.com/en/products-solutions/inkjet-printing/lp50> consulté le 22/10/2020

[77] T Wanga T, Kwokb T, Zhoua C, In-situ Droplet Inspection and Control System for Liquid Metal Jet 3D Printing Process *Procedia Manufacturing* 10 ( 2017 ) 968 – 981

[78] Öblom H , Sjöholm E, Rautamo M and Sandler N ; Towards Printed Pediatric Medicines in Hospital Pharmacies: Comparison of 2D and 3D-Printed Orodispersible Warfarin Films with Conventional Oral Powders in Unit Dose Sachets ; *Pharmaceutics* 2019, 11(7), 334.

[79] Thabet S, Breitzkreutz J, Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing ; *International Journal of Pharmaceutics* Volume 535, Issues 1–2, 15 January 2018, Pages 285-292

[80] <https://www.tesa-labtec.com/en/technologies/rapidfilm> consulté le 11/06/2020.

[81] <http://www.plastopharma.com/> consulté le 11/06/2020

[82] Hamet P ; Tremblay J, Artificial intelligence in medicine *Metabolism* Volume 69, S36-S40, APRIL 01, 2017 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>

[83] Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G Jo Eun S, et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 14, Issue 5, September 2019, Pages 465-479

[84] Khairuzzaman A ; Chapter 11 Regulatory Perspectives on 3D Printing in Pharmaceuticals ; 3D Printing of Pharmaceuticals, *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* 31, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_11)

[85] Noor N, Saphira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T, 3D Printing of Personalized Thick and Perfusible Cardiac Patches and Hearts. *Advanced Science* Volume 6, Issue 11 June 5, 2019.